# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm, 5 mg + 100 mg, kapsułki, twarde
Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm, 10 mg + 100 mg, kapsułki, twarde
Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm, 20 mg + 100 mg, kapsułki, twarde

## 2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg + 100 mg: każda kapsułka twarda zawiera 5 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego.
10 mg + 100 mg: każda kapsułka twarda zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego.
20 mg + 100 mg: każda kapsułka twarda zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 100 mg kwasu acetylosalicylowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda kapsułka twarda 5 mg + 100 mg zawiera 25,92 mg laktozy jednowodnej, patrz punkt 4.4.
Każda kapsułka twarda 10 mg + 100 mg zawiera 51,84 mg laktozy jednowodnej, patrz punkt 4.4.
Każda kapsułka twarda 20 mg + 100 mg zawiera 103,68 mg laktozy jednowodnej, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

5 mg + 100 mg: twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 2, z białym nieprzezroczystym korpusem i ciemnozielonym nieprzezroczystym wieczkiem. Każda kapsułka zawiera jedną białą lub prawie białą, obustronnie wypukłą, owalną, niepowlekaną tabletkę kwasu acetylosalicylowego oraz jedną powlekaną, brązową, obustronnie wypukłą, okrągłą tabletkę rozuwastatyny 5 mg.

10 mg + 100 mg: twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 1, z białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „ASA 100” i jasnozielonym nieprzezroczystym wieczkiem z czarnym nadrukiem „RSV 10”. Każda kapsułka zawiera jedną białą lub prawie białą, obustronnie wypukłą, owalną, niepowlekaną tabletkę kwasu acetylosalicylowego oraz jedną powlekaną, brązową, obustronnie wypukłą, okrągłą tabletkę rozuwastatyny 10 mg.

20 mg + 100 mg: twarde kapsułki żelatynowe o rozmiarze 0, z białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „ASA 100” i zielonym nieprzezroczystym wieczkiem z czarnym nadrukiem „RSV 20”. Każda kapsułka zawiera jedną białą lub prawie białą, obustronnie wypukłą, owalną, niepowlekaną tabletkę kwasu acetylosalicylowego oraz dwie powlekane, brązowe, obustronnie wypukłe, okrągłe tabletki rozuwastatyny 10 mg.

## 4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm jest wskazany we wtórnej profilaktyce zdarzeń sercowo-naczyniowych jako terapia substytucyjna u dorosłych pacjentów, których stan jest

odpowiednio kontrolowany przy zastosowaniu substancji zawartych w produkcie, podawanych jednocześnie w postaci oddzielnych produktów leczniczych w takich samych dawkach jak dawki zawarte w preparacie złożonym.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

**Dawkowanie**

Dorośli
Zalecana dobowa dawka produktu Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm to jedna kapsułka.
Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii.
Przed zamianą leczenia na produkt leczniczy Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm, pacjenci powinni otrzymywać stałe dawki poszczególnych składników przyjmowanych w tym samym czasie. Dawkę produktu leczniczego Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego w momencie zamiany leku.

Jeżeli z jakiegokolwiek powodu konieczna jest zmiana dawkowania którejkolwiek z substancji czynnych produktu złożonego (np. nowo rozpoznana choroba związana z leczeniem, zmiana stanu pacjenta lub interakcje z innymi lekami), należy ponownie zastosować pojedyncze składniki w celu ustalenia dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane niezależnie od stosowanej dawki. (Patrz punkty 4.3 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.
Stosowanie produktu leczniczego Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane niezależnie od stosowanej dawki.

Nie stwierdzono zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z 7 punktami lub mniejszą liczbą punktów w skali Child-Pugh. Jednakże u pacjentów z 8 lub 9 punktami w skali Child-Pugh obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z grupy powyżej 9 punktów w skali Child-Pugh. Produkt leczniczy Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Różnice etniczne
U pacjentów pochodzenia azjatyckiego obserwowano zwiększenie ogólnoustrojowej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2).

Polimorfizmy genetyczne
Znane są specyficzne typy polimorfizmów genetycznych, które mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2). U pacjentów, u których stwierdzono takie specyficzne typy polimorfizmów, zaleca się stosowanie mniejszej dawki dobowej rozuwastatyny.

Równocześnie stosowane leczenie
Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) jest zwiększone podczas jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i niektórych produktów leczniczych, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu, ze względu na interakcje z tymi białkami transportowymi (np. cyklosporyną i niektórymi inhibitorami proteazy, w tym skojarzeniem rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków, a w razie konieczności rozważyć tymczasowe odstawienie rozuwastatyny. W sytuacjach gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z rozuwastatyną, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem oraz modyfikację dawkowania rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).
Większe dawki kwasu acetylosalicylowego osłabiają pozytywne działanie rozuwastatyny, dlatego należy unikać przyjmowania dodatkowych dawek kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 4.5).

*Dzieci i młodzież*
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności rozuwastatyny + kwasu acetylosalicylowego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania rozuwastatyny + kwasu acetylosalicylowego u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

**Sposób podawania**
Produkt leczniczy Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm może być przyjmowany o dowolnej porze dnia, podczas posiłku. Kapsułki należy połykać, popijając dużą ilością płynu; nie należy ich rozgryzać.

## 4.3 Przeciwwskazania

Związane z rozuwastatyną:
- Czynna choroba wątroby, w tym niewyjaśniona, utrzymująca się podwyższona aktywność aminotransferaz w surowicy oraz jakiekolwiek podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy >3 x górna granica normy (GGN).
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).
- Miopatia.
- Jednoczesne leczenie cyklosporyną.
- Ciąża, okres karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży.
- Nadwrażliwość na rozuwastatynę.

Związane z kwasem acetylosalicylowym:
- Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy. Nadwrażliwość na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ); pacjenci z astmą, nieżytem nosa i polipami nosa; pacjenci z występującą wcześniej mastocytozą, u których stosowanie kwasu acetylosalicylowego może wywołać ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym wstrząs krążeniowy z uderzeniami gorąca, niedociśnieniem, tachykardią i wymiotami).
- Nawracająca choroba wrzodowa i (lub) krwotok żołądkowo-jelitowy lub inne rodzaje krwawienia, takie jak krwotok naczyniowo-mózgowy, aktualnie lub w wywiadzie
- Skaza krwotoczna, zaburzenia krzepnięcia, takie jak hemofilia i małopłytkowość
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub nerek
- Ciężka niewyrównana niewydolność serca
- Metotreksat stosowany w dawkach >15 mg/tydzień (patrz punkt 4.5).
- Dawki kwasu acetylosalicylowego >150 mg na dobę w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6).

Związane z produktem leczniczym Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm:
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

**Rozuwastatyna**

Wpływ na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawką 40 mg, stwierdzano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym; była ona w większości sporadyczna lub przemijająca. Nie stwierdzono, aby występowanie proteinurii poprzedzało wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Ilość zgłaszanych ciężkich zaburzeń czynności nerek jest większa dla dawki 40 mg.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych wszystkimi dawkami rozuwastatyny, zwłaszcza dawkami >20 mg, stwierdzano wpływ na mięśnie szkieletowe, tj. bóle mięśni, miopatia lub, w rzadkich przypadkach, rabdomioliza. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki wystąpienia rabdomiolizy podczas stosowania ezetymibu jednocześnie z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznych (patrz punkt 4.5) i należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania tych leków.

*Pomiar aktywności kinazy kreatynowej*

Nie należy oznaczać aktywności kinazy kreatynowej (CK) po intensywnym wysiłku fizycznym bądź w przypadku występowania innych możliwych przyczyn zwiększenia aktywności CK, co może prowadzić do nieprawidłowej interpretacji wyniku badania. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia aktywność CK była znacznie zwiększona (>5 x GGN), należy po 5-7 dniach wykonać badanie kontrolne. Nie należy rozpoczynać leczenia w przypadku uzyskania w powtórzonym badaniu wyjściowej wartości CK > 5 x GGN.

*Przed rozpoczęciem leczenia*

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm, tak jak inne produkty zawierające inhibitory reduktazy HMG-CoA, należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy spowodowanej przez rozuwastatynę. Do czynników tych zalicza się:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny
- wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMG-CoA lub leku z grupy fibratów
- nadużywanie alkoholu
- wiek > 70 lat
- sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2)
- jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

U takich pacjentów należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związany z leczeniem, a w trakcie leczenia zaleca się obserwację pacjenta. Jeśli przed leczeniem stwierdza się znacznie zwiększoną aktywność CK (> 5 x GGN), nie należy rozpoczynać terapii.

*W trakcie leczenia*

Należy poinformować pacjenta, aby niezwłocznie powiadomił lekarza, jeśli wystąpią niewyjaśnione bóle mięśni, osłabienie siły mięśniowej lub skurcze mięśni, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy wykonać badanie aktywności kinazy kreatynowej. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej jest znacznie podwyższona (>5 x GGN) lub jeśli objawy ze strony mięśni są nasilone i powodują dolegliwości podczas codziennych czynności (nawet wtedy, gdy aktywność CK ≤5 x GGN), należy przerwać leczenie. Po ustąpieniu objawów i powrocie

aktywności CK do wartości prawidłowych można rozważyć ponowne zastosowanie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce, przy jednoczesnej uważnej obserwacji pacjenta. Jeśli u pacjenta nie występują objawy kliniczne, nie jest konieczna rutynowa kontrola aktywności CK.
Odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (IMNM - *immunozależna miopatia martwicza*) występujące podczas przyjmowania lub po zakończeniu przyjmowania statyn, w tym rozuwastatyny. Klinicznie IMNM charakteryzuje się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które utrzymują się pomimo zaprzestania leczenia statynami.

Dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych u małej grupy pacjentów otrzymujących jednocześnie rozuwastatynę i inne leki wskazują na brak dowodów zwiększonego wpływu na mięśnie szkieletowe. Jednakże u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA wraz z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, lekami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli, inhibitorami proteazy oraz antybiotykami makrolidowymi stwierdzano zwiększenie częstości występowania zapalenia mięśni i miopatii. Gemfibrozyl stosowany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko wystąpienia miopatii. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania rozuwastatyny + kwasu acetylosalicylowego i gemfibrozylu. Należy dokładnie rozważyć korzyści wynikające z dodatkowej zmiany stężenia lipidów i ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem produktu leczniczego Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm i leków z grupy fibratów lub niacyny. (Patrz punkty 4.5 i 4.8.)

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm nie może być podawany równocześnie z produktami zawierającymi kwas fusydowy o działaniu ogólnoustrojowym ani w ciągu 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których stosowanie kwasu fusydowego uznano za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym niektóre zakończone zgonem) u pacjentów otrzymujących kwas fusydowy w skojarzeniu ze statynami (patrz punkt 4.5). Pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni. Leczenie statynami można wznowić po siedmiu dniach od przyjęcia ostatniej dawki kwasu fusydowego.
W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania produktu leczniczego Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm i kwasu fusydowego należy rozważać indywidualnie dla każdego przypadku i pod ścisłym nadzorem lekarskim.
Nie należy stosować produktu leczniczego Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm, jeśli u pacjenta występują objawy mogące świadczyć o ostrej, ciężkiej miopatii, lub w sytuacji predysponującej do wystąpienia wtórnej niewydolności nerek na skutek rabdomiolizy (np. sepsa, niedociśnienie, rozległy zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, wewnątrzwydzielnicze i elektrolitowe lub niekontrolowane drgawki).

<u>Wpływ na czynność wątroby</u>
Produkt leczniczy Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm, tak jak inne produkty zawierające inhibitory reduktazy HMG-CoA, powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów nadużywających alkoholu i (lub) z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zaleca się wykonanie badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną i 3 miesiące po jego rozpoczęciu. Należy przerwać leczenie lub zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm, jeśli aktywność aminotransferaz jest 3-krotnie większa niż górna granica normy.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm należy zastosować leczenie choroby podstawowej.

Różnice etniczne
W badaniach farmakokinetyki wykazano zwiększoną ekspozycję na rozuwastatynę u pacjentów pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitory proteazy
U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem obserwowano zwiększoną ogólnoustrojową ekspozycję na rozuwastatynę np. z rytonawirem. Należy wziąć pod uwagę zarówno korzyści z obniżenia stężenia lipidów pod wpływem stosowania rozuwastatyny u pacjentów zakażonych HIV otrzymujących inhibitory proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu podczas rozpoczynania leczenia oraz zwiększania jej dawek u pacjentów leczonych inhibitorami proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy, chyba że dawka rozuwastatyny zostanie zmodyfikowana (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc
Zgłaszane były pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc związanej ze stosowaniem niektórych statyn, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała oraz gorączkę). Jeśli podejrzewa się, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, należy przerwać leczenie statynami.

Cukrzyca
Niektóre dowody wskazują, że statyny jako klasa leków powodują wzrost stężenia glukozy we krwi. U niektórych pacjentów, narażonych na wysokie ryzyko rozwoju cukrzycy w przyszłości, stosowanie statyn może prowadzić do hiperglikemii, w przypadku której stosowne będzie rozpoczęcie formalnej terapii przeciwcukrzycowej. Jednakże ryzyko to jest równoważone przez zmniejszenie ryzyka naczyniowego wynikające ze stosowania statyn i dlatego nie powinno być przyczyną zaprzestania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m$^2$, podwyższone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być monitorowani w zakresie parametrów klinicznych, jak i biochemicznych zgodnie z krajowymi wytycznymi.

W badaniu JUPITER zgłoszona całkowita częstość występowania cukrzycy wynosiła 2,8% w grupie leczonej rozuwastatyną i 2,3% w grupie placebo, głównie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l.

Dzieci i młodzież
Badania, określające liniowy wzrost (wysokość), masę ciała, wskaźnik BMI (ang. body mass index) oraz drugorzędowe cechy dojrzewania płciowego określone w skali Tannera u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat przyjmujących rozuwastatynę, ograniczają się do 2 lat. Po dwóch latach stosowania leczenia w ramach badań klinicznych, nie wykryto wpływu na wzrost, masę ciała, indeks BMI lub dojrzałość płciową (patrz punkt 5.1).
W badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży otrzymujących rozuwastatynę przez 52 tygodnie, zwiększenie aktywności CK >10 x GGN oraz objawy mięśniowe po wysiłku fizycznym lub zwiększonej aktywności fizycznej obserwowano częściej w porównaniu z obserwacjami prowadzonymi w badaniach klinicznych u dorosłych (patrz punkt 4.8).

**Kwas acetylosalicylowy (ASA)**
Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych (pochodne kumaryny, heparyna) nie jest zalecane i z reguły należy go unikać. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania tych leków, wskazane jest częste monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), a pacjentów należy poinstruować, aby zwracali uwagę na objawy krwawienia, zwłaszcza w obrębie przewodu pokarmowego.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z nadwrażliwością na inne leki przeciwbólowe,

przeciwzapalne i przeciwreumatyczne lub inne substancje alergenne (patrz punkt 4.3). Konieczne jest również uważne monitorowanie stanu zdrowia pacjentów z występującymi wcześniej alergiami (tj. alergie skórne, świąd, pokrzywka), astmą, katarem siennym, obrzękiem błony śluzowej nosa (polipy nosa) lub przewlekłą chorobą układu oddechowego

Pacjenci z chorobą wrzodową układu pokarmowego i (lub) krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie powinni unikać stosowania ASA (który może powodować podrażnienie błony śluzowej żołądka i krwawienie).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością wątroby (ponieważ ASA jest metabolizowany głównie przez wątrobę, patrz punkt 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z zaburzeniami krążenia sercowo-naczyniowego (tj. choroba naczyniowa nerek, zastoinowa niewydolność serca, niedobór płynów, rozległe zabiegi chirurgiczne, posocznica lub poważne incydenty krwotoczne): kwas acetylosalicylowy może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek lub ostrej niewydolności nerek.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tej substancji czynnej z lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego, takimi jak benzbromaron, probenecyd, sulfinpirazon (patrz punkt 4.5).

ASA należy stosować ostrożnie w przypadkach bardzo nasilonego krwawienia miesiączkowego.

Najlepiej zaprzestać stosowania ASA przed zabiegiem chirurgicznym (w tym ekstrakcją zęba) ze względu na ryzyko wydłużenia czasu krwawienia lub nasilenia krwawienia. Długość przerwy w leczeniu należy ustalić indywidualnie dla każdego przypadku, ale zwykle wynosi ona tydzień.

W przypadku stosowania u dzieci możliwy jest związek między ASA a zespołem Reya. Zespół Reya jest bardzo rzadką chorobą, która obejmuje mózg i wątrobę i może doprowadzić do zgonu. Produkt leczniczy Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm nie powinien być podawany dzieciom ani młodzieży z chorobami przebiegającymi z gorączką, z wyjątkiem sytuacji, gdy jest to wyraźnie wskazane przez lekarza i tylko wtedy, gdy inne środki są nieskuteczne (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężkim niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej: kwas acetylosalicylowy może wywołać hemolizę lub niedokrwistość hemolityczną. Do czynników mogących zwiększać ryzyko hemolizy należą: wysokie dawki kwasu acetylosalicylowego, gorączka, ciężkie infekcje.

Alkohol przyjmowany jednocześnie z ASA może zwiększać ryzyko uszkodzenia przewodu pokarmowego. Należy poinformować pacjentów o ryzyku uszkodzenia przewodu pokarmowego i krwawienia podczas przyjmowania rozuwastatyny wraz z ASA jednocześnie z alkoholem, zwłaszcza gdy alkohol jest spożywany długotrwale lub w dużych ilościach.

**Laktoza**
Lek nie powinien być stosowany przez pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi chorobami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy.

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dotyczące rozuwastatyny

*Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na rozuwastatynę*

*Inhibitory białka transportującego:* Rozuwastatyna jest substratem dla pewnych białek transportowych, w tym polipeptydu transportującego aniony organiczne (transportera wychwytu wątrobowego OATP1B1) i białka oporności raka piersi (transportera pompy lekowej BCRP). Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i produktów leczniczych będących inhibitorami tych białek

transportowych może powodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększone ryzyko miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

*Cyklosporyna:* Podczas jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i cyklosporyny wartości AUC rozuwastatyny były średnio 7 razy większe niż obserwowane u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Stosowanie rozuwastatyny jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych jednocześnie cyklosporyną (patrz punkt 4.3). Jednoczesne podawanie nie wpływało na stężenie cyklosporyny w osoczu.

*Inhibitory proteazy:* Chociaż dokładny mechanizm interakcji nie jest znany, jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy może silnie zwiększać ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1). Na przykład w badaniu farmakokinetycznym jednoczesne podawanie 10 mg rozuwastatyny i produktu złożonego zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru + 100 mg rytonawiru) zdrowym ochotnikom było związane odpowiednio z około trzykrotnym i siedmiokrotnym zwiększeniem wartości AUC i $C_{max}$ dla rozuwastatyny w stanie stacjonarnym. Można rozważyć jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i niektórych połączeń inhibitorów proteazy po starannym rozważeniu modyfikacji dawki rozuwastatyny w oparciu o przewidywane zwiększenie ekspozycji na rozuwastatynę (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5 Tabela 1).

*Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów:* Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało dwukrotne zwiększenie wartości $C_{max}$ i AUC dla rozuwastatyny (patrz punkt 4.4).
Na podstawie danych pochodzących ze specyficznych badań interakcji nie oczekuje się istotnej farmakokinetycznej interakcji z fenofibratem, jednak może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych fibratów i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (1 g/dobę lub większych) zwiększa ryzyko miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te same mogą powodować miopatię.

*Ezetymib:* Jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu spowodowało 1,2-krotne zwiększenie wartości AUC dla rozuwastatyny u pacjentów z hipercholesterolemią (Tabela 1). Nie można jednak wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (w postaci działań niepożądanych) między produktem leczniczym Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm a ezetymibem (patrz punkt 4.4).

*Leki zobojętniające sok żołądkowy:* Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesiny zobojętniającej sok żołądkowy, zawierającej wodorotlenek glinu i magnezu, powodowało zmniejszenie o około 50% stężenia rozuwastatyny w osoczu. Działanie to było mniejsze, gdy lek zobojętniający był podawany 2 godziny po podaniu produktu leczniczego Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm. Nie badano znaczenia klinicznego tej interakcji.

*Erytromycyna:* Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało zmniejszenie o 20% wartości AUC i o 30% wartości $C_{max}$ rozuwastatyny. Interakcja ta może być spowodowana zwiększeniem perystaltyki jelit wywołanym przez erytromycynę.

*Enzymy cytochromu P450:* Wyniki badań *in vivo* i *in vitro* wskazują, że rozuwastatyna nie jest ani inhibitorem, ani induktorem izoenzymów cytochromu P450. Ponadto enzymy te mają słabe powinowactwo do rozuwastatyny.
Nie są zatem spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od cytochromu P450. Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji pomiędzy rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitorem CYP2C9 i CYP3A4) lub ketokonazolem (inhibitorem CYP2A6 i CYP3A4).

*Interakcje wymagające modyfikacji dawki rozuwastatyny (patrz również Tabela 1):* W przypadku konieczności jednoczesnego podawania rozuwastatyny z innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ekspozycję na rozuwastatynę, należy zmodyfikować dawki rozuwastatyny. Jeśli spodziewany jest około 2-krotny lub większy wzrost ekspozycji (AUC), należy rozpocząć leczenie od

dawki 5 mg rozuwastatyny podawanej raz na dobę. Maksymalną dobową dawkę rozuwastatyny należy dostosować tak, aby przewidywana ekspozycja na rozuwastatynę najprawdopodobniej nie przekraczała dawki 40 mg na dobę rozuwastatyny przyjmowanej bez leków wchodzących z nią w interakcje, na przykład dawka 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotny wzrost) czy dawka 10 mg rozuwastatyny z połączeniem atazanawiru z rytonawirem (3,1-krotny wzrost).

**Tabela 1.** Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności malejącej) z opublikowanych badań klinicznych

| Schemat dawkowania leków wchodzących w interakcje | Schemat dawkowania rozuwastatyny | Zmiana wartości AUC rozuwastatyny* |
|---|---|---|
| Cyklosporyna 75 mg dwa razy na dobę do 200 mg dwa razy na dobę, 6 miesięcy | 10 mg raz na dobę, 10 dni | 7,1-krotny ↑ |
| Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni | 5 mg, dawka pojedyncza | 3,8-krotny ↑ |
| Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę, 8 dni | 10 mg, pojedyncza dawka | 3,1-krotny ↑ |
| Welpataswir 100 mg raz na dobę | 10 mg, dawka pojedyncza | 2,7-krotny ↑ |
| Ombitaswir 25 mg/parytaprewir 150 mg/ rytonawir 100 mg raz na dobę/ dazabuwir 400 mg dwa razy na dobę, 14 dni | 5 mg, dawka pojedyncza | 2,6-krotny ↑ |
| Grazoprewir 200 mg/elbaswir 50 mg raz na dobę, 11 dni | 10 mg, dawka pojedyncza | 2,3-krotny ↑ |
| Glekaprewir 400 mg/pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni | 5 mg raz na dobę, 7 dni | 2,2-krotny ↑ |
| Symeprewir 150 mg raz na dobę, 7 dni | 10 mg, pojedyncza dawka | 2,8-krotny ↑ |
| Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 17 dni | 20 mg raz na dobę, 7 dni | 2,1-krotny ↑ |
| Dawka nasycająca klopidogrelu 300 mg, a następnie 75 mg po 24 godzinach | 20 mg, pojedyncza dawka | 2-krotny ↑ |
| Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, 7 dni | 80 mg, pojedyncza dawka | 1,9-krotny ↑ |
| Eltrombopag 75 mg raz na dobę, 5 dni | 10 mg, pojedyncza dawka | 1,6-krotny ↑ |
| Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 7 dni | 10 mg raz na dobę, 7 dni | 1,5-krotny ↑ |
| Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, 11 dni | 10 mg, pojedyncza dawka | 1,4-krotny ↑ |
| Dronedaron 400 mg dwa razy na dobę | Niedostępny | 1,4-krotny ↑ |
| Itrakonazol 200 mg raz na dobę, 5 dni | 10 mg, pojedyncza dawka | 1,4-krotny ↑** |
| Ezetymib 10 mg raz na dobę, 14 dni | 10 mg, raz na dobę, 14 dni | 1,2-krotny ↑** |
| Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 8 dni | 10 mg, pojedyncza dawka | ↔ |
| Aleglitazar 0,3 mg, 7 dni | 40 mg, 7 dni | ↔ |
| Sylimaryna 140 mg trzy razy na dobę, 5 dni | 10 mg, pojedyncza dawka | ↔ |
| Fenofibrat 67 mg trzy razy na dobę, 7 dni | 10 mg, 7 dni | ↔ |
| Ryfampicyna 450 mg raz na dobę, 7 dni | 20 mg, pojedyncza dawka | ↔ |
| Ketokonazol 200 mg dwa razy na dobę, 7 dni | 80 mg, pojedyncza dawka | ↔ |
| Flukonazol 200 mg raz na dobę, 11 dni | 80 mg, pojedyncza dawka | ↔ |
| Erytromycyna 500 mg cztery razy na dobę, 7 dni | 80 mg, pojedyncza dawka | 20% ↓ |
| Bajkalina 50 mg trzy razy na dobę, 14 dni | 20 mg, pojedyncza dawka | 47% ↓ |

* Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas równoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas

podawania samej tylko rozuwastatyny. Dane podane jako zmiana względna wyrażona w % przedstawiają procentową zmianę względem ekspozycji podczas stosowania samej tylko rozuwastatyny.
Zwiększenie zostało oznaczone symbolem "↑", brak zmiany- symbolem "↔", zmniejszenie- symbolem "↓".
** Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli przedstawiono najbardziej istotną proporcję

*Wpływ rozuwastatyny na jednocześnie podawane produkty lecznicze*
*Antagoniści witaminy K:* Tak, jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innym lekiem przeciwzakrzepowym z grupy kumaryn) może powodować wzrost wartości międzynarodowego wskaźnika normalizowanego (INR). Odstawienie lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie wartości INR. W takich sytuacjach zaleca się odpowiednie monitorowanie INR.

*Doustne środki antykoncepcyjne/hormonalna terapia zastępcza (HTZ):* Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie AUC etynyloestradiolu i norgestrelu odpowiednio o 26% i 34%. Zwiększone stężenie w osoczu należy uwzględnić przy wyborze dawki środka antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i HTZ, dlatego nie można wykluczyć podobnego działania. Jednak takie skojarzone leczenie stosowano powszechnie u kobiet w ramach badań klinicznych i było ono dobrze tolerowane.

*Inne produkty lecznicze*
*Digoksyna*: Na podstawie danych pochodzących ze specyficznych badań interakcji nie przewiduje się istotnych klinicznie interakcji z digoksyną.

*Kwas fusydowy:* Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji rozuwastatyny z kwasem fusydowym. Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone w przypadku równoczesnego podawania kwasu fusydowego o działaniu ogólnoustrojowym ze statynami. Mechanizm tej interakcji (zarówno farmakodynamicznej, jak i farmakokinetycznej, czy też obu tych interakcji) nie jest jeszcze znany. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki śmiertelne) u pacjentów otrzymujących takie leczenie skojarzone.
Jeżeli konieczne jest leczenie kwasem fusydowym o działaniu ogólnoustrojowym, należy przerwać podawanie rozuwastatyny na okres leczenia kwasem fusydowym. Patrz także punkt 4.4

Dotyczące kwasu acetylosalicylowego:

Stosowanie kilku inhibitorów agregacji płytek krwi, tj. ASA, NLPZ, tiklopidyna, klopidogrel, tirofiban, eptyfibatyd zwiększa ryzyko krwawienia, podobnie jak ich skojarzenie z heparyną i jej pochodnymi (hirudyna, fondaparynuks), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi i trombolitycznymi. U pacjentów, u których planuje się zastosowanie leczenia trombolitycznego, należy regularnie kontrolować kliniczne i biologiczne parametry hemostazy.

Przeciwwskazane leczenie skojarzone
*Metotreksat (stosowany w dawkach >15 mg/tydzień):* leki skojarzone, metotreksat i ASA, zwiększają toksyczność hematologiczną metotreksatu z powodu zmniejszenia klirensu nerkowego metotreksatu przez ASA. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie metotreksatu z produktem Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm (patrz punkt 4.3).

Niezalecane leczenie skojarzone
*Leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego* (benzbromaron, probenecyd i sulfinpirazon): zmniejszenie wpływu na wydalanie kwasu moczowego wskutek konkurencyjnego działania na wydalanie kwasu moczowego przez kanaliki nerkowe.

Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm z lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego (patrz punkt 4.4).

*Kwas walproinowy:* zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynikające z wypierania go z połączeń z białkami osocza przez salicylany.

*Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI):* zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego z powodu działania synergistycznego.

*Digoksyna*: zwiększenie stężenia w osoczu

*Leki przeciwcukrzycowe*: zwiększone ryzyko wystąpienia działania hipoglikemizującego.

Leczenie skojarzone, które należy stosować z ostrożnością
*Leki moczopędne*: ryzyko ostrej niewydolności nerek wskutek zmniejszenia przesączania kłębuszkowego w wyniku zmniejszenia syntezy prostaglandyn w nerkach. Należy nawodnić pacjenta i kontrolować czynność nerek na początku leczenia. Osłabienie działania może być spowodowane antagonistami aldosteronu (spironolakton i kanrenonian potasu) lub diuretykami pętlowymi (np. furosemid)

*Glikokortykosteroidy podawane ogólnie*: jednoczesne stosowanie steroidów (z wyjątkiem hydrokortyzonu stosowanego jako terapia zastępcza w chorobie Addisona): zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

*Metotreksat stosowany w dawkach niższych niż 15 mg/tydzień*: skojarzenie metotreksatu i ASA powoduje zwiększenie toksyczności hematologicznej metotreksatu wskutek zmniejszenia klirensu nerkowego metotreksatu przez ASA. W ciągu pierwszych tygodni stosowania leczenia skojarzonego należy co tydzień kontrolować morfologię krwi. Dokładne monitorowanie należy prowadzić w przypadku nawet łagodnych zaburzeń czynności nerek, jak również w przypadku pacjentów w podeszłym wieku.

*Heparyna stosowana w dawce leczniczej lub u pacjentów w podeszłym wieku:* w przypadku jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego i heparyny w dawkach leczniczych lub u pacjentów w podeszłym wieku, występuje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Jeśli oba leki podaje się jednocześnie, należy dokładnie kontrolować INR, aPTT i (lub) czas krwawienia.

Leczenie skojarzone, które należy rozważyć
*Inne leki przeciwzakrzepowe* (pochodne kumaryny, heparyna w dawkach zapobiegawczych), *inne leki przeciwpłytkowe i inne leki trombolityczne:* zwiększone ryzyko krwawienia.
*NLPZ*: zwiększone ryzyko krwawienia i uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz wydłużenia czasu krwawienia.

*Leki zobojętniające*: leki zobojętniające sok żołądkowy mogą zwiększać wydalanie ASA przez nerki wskutek zmiany odczynu moczu na zasadowy.

*Alkohol*: dodatkowe, powodowane przez alkohol, uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego i dalsze wydłużenie czasu krwawienia.

Dane eksperymentalne sugerują, że ibuprofen może hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, gdy jest podawany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym. Jednak ograniczenia dotyczące tych danych i wątpliwości związane z ekstrapolacją danych z badań *ex vivo* do sytuacji klinicznej wskazują, że nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu. Uważa się, że sporadyczne stosowanie ibuprofenu prawdopodobnie nie ma istotnego klinicznie wpływu (patrz punkt 5.1).

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm jest przeciwwskazany w okresie ciąży i karmienia piersią. (patrz punkt 4.3).

Ciąża

**Rozuwastatyna**
Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży.
Ze względu na to, że cholesterol i inne produkty jego biosyntezy mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyścią z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczonych dowodów na toksyczny wpływ rozuwastatyny na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania tego produktu, leczenie należy natychmiast przerwać.

**Kwas acetylosalicylowy**
Nie określono bezpieczeństwa stosowania kwasu acetylosalicylowego podczas ciąży u ludzi.
Hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć niekorzystny wpływ na ciążę i (lub) rozwój zarodka i płodu.
Dane pochodzące z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronień i wad rozwojowych serca oraz wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży.
Wcześniejsze doświadczenia ze stosowaniem ASA u kobiet w ciąży w dawkach dobowych od 50 do 150 mg w drugim i trzecim trymestrze ciąży nie wskazywały na możliwość wystąpienia tokolizy, zwiększonej skłonności do krwawień lub przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego.
W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania wysokich dawek kwasu acetylosalicylowego (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Karmienie piersią jest przeciwwskazane w trakcie podawania produktu leczniczego Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm.

Rozuwastatyna przenika do mleka szczurów. Brak danych dotyczących przenikania leku do mleka u ludzi (patrz punkt 4.3).
Niewielkie ilości kwasu acetylosalicylowego i produktów jego rozkładu również przenikają do mleka matki.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Nie przeprowadzono badań wpływu rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych. Jednak jej właściwości farmakodynamiczne wskazują na niewielkie prawdopodobieństwo takiego wpływu. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn należy uwzględnić możliwość występowania zawrotów głowy w trakcie leczenia.

Kwas acetylosalicylowy nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane pogrupowano według klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej klasy układów i narządów częstość występowania zdefiniowano następująco:

- Bardzo często (≥1/10)
- Często (≥1/100 do <1/10)
- Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)
- Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
- Bardzo rzadko (<1/10 000)
- Częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

| **MedDRA Klasa układów i narządów** | **Działania niepożądane** | **Częstość** | |
|---|---|---|---|
| | | **Rozuwastatyna** | **Kwas acetylosalicylowy** |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Krwawienie, takie jak krwawienie z nosa, krwawienie z dziąseł, wybroczyny lub krwawienie z układu moczowo-płciowego z możliwym wydłużeniem czasu krzepnięcia (patrz punkt 4.4) | | Często |
| | Krwawienie śródczaszkowe, obecność krwi w moczu | | Niezbyt często |
| | Ciężkie krwawienia, takie jak krwotoki mózgowe, zwłaszcza u pacjentów z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym i (lub) przyjmujących równocześnie leki przeciwzakrzepowe, które w indywidualnych przypadkach mogą zagrażać życiu | | Rzadko |
| | Małopłytkowość | Rzadko | - |
| | Hemoliza i niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z ciężkim niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej. | | Nieznana |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcje nadwrażliwości dotyczące skóry, dróg oddechowych, przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza u pacjentów z astmą. Możliwe objawy to: obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, napady duszności, nieżyt nosa, niedrożność nosa, wstrząs anafilaktyczny lub obrzęk Quinckego. | - | Rzadko |
| | Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy | Rzadko | - |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hipoglikemia | - | Bardzo rzadko |
| | Zmniejszone wydalanie kwasu moczowego prowadzące do napadów dny moczanowej u podatnych pacjentów | | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia endokrynologiczne | Cukrzyca[1] | Często | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Zaburzenia psychiczne | Depresja | Nieznana | - |
| | Splątanie (stan dezorientacji) | - | Rzadko |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy, bóle głowy | Często | Rzadko |
| | Zaburzenia słuchu | | Rzadko |
| | Polineuropatia, utrata pamięci | Bardzo rzadko | - |
| | Neuropatia obwodowa.<br>Zaburzenia snu (bezsenność, koszmary senne), | Nieznana | |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Szumy uszne | - | Rzadko |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Kaszel, duszność | Nieznana | - |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | Zgaga | - | Często |
| | Wymioty | | Często |
| | Bóle brzucha | Często | Często |
| | Nudności | Często | Często |
| | Niewielka utrata krwi z przewodu pokarmowego (mikrokrwawienie) | | Często |
| | Zaparcia | Często | - |
| | Zapalenie trzustki | Rzadko | - |
| | Biegunka | Nieznana | Często |
| | Owrzodzenia przewodu pokarmowego, które w bardzo rzadkich przypadkach mogą prowadzić do perforacji | | Niezbyt często |
| | Krwawienie z przewodu pokarmowego. Po długotrwałym stosowaniu kwasu acetylosalicylowego w dawce 100 mg może wystąpić niedokrwistość z niedoboru żelaza spowodowana utajoną utratą krwi z przewodu pokarmowego | | Niezbyt często |
| | Zapalenie układu pokarmowego | | Niezbyt często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Zapalenie wątroby | Bardzo rzadko | - |
| | Żółtaczka | Bardzo rzadko | - |
| | Zwiększenie aktywności aminotransferaz | Rzadko | - |
| | Podwyższone wyniki badań czynnościowych wątroby | | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Reakcje skórne | | Niezbyt często |
| | Wysypka | Niezbyt często | - |
| | Świąd | Niezbyt często | - |
| | Pokrzywka | Niezbyt często | - |
| | Zespół Stevensa-Johnsona | Nieznana | - |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Rumień wielopostaciowy | | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i zaburzenia tkanki łącznej | Bóle mięśni | Często | - |
| | Miopatia (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza, zespół toczniopodobny, zerwanie mięśnia | Rzadko | - |
| | Bóle stawów | Bardzo rzadko | - |
| | Zapalenie mięśni o podłożu immunologicznym | Nieznana | - |
| | Zaburzenia ścięgien, czasami powikłane zerwaniem | Nieznana | - |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Zaburzenia czynności nerek i ostra niewydolność nerek | - | Bardzo rzadko |
| | Krwiomocz | Bardzo rzadko | |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Ginekomastia | Bardzo rzadko | - |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Osłabienie | Często | - |
| | Obrzęk | Nieznana | - |

[1] Częstość występowania jest uzależniona od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo 2: 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m$^2$, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość występowania działań niepożądanych jest zwykle zależna od dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych
*Wpływ na nerki:* U pacjentów leczonych rozuwastatyną stwierdzano występowanie proteinurii, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywanej testem paskowym. Zmiany ilości białka w moczu (od braku lub śladowych ilości do „++" lub więcej) stwierdzano na pewnym etapie leczenia u <1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg stwierdzono niewielki wzrost ilości białka (od braku lub śladowych ilości do „/"). W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub ustępuje samoistnie w trakcie dalszego leczenia. Przegląd danych pochodzących z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazał związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwiomocz, a dane pochodzące z badań klinicznych wykazały niewielką częstość jego występowania.

*Wpływ na mięśnie szkieletowe:* U pacjentów leczonych którąkolwiek z dawek rozuwastatyny, zwłaszcza dawkami >20 mg, stwierdzano wpływ na mięśnie szkieletowe, tj. bóle mięśni, miopatia (w tym zapalenie mięśni) lub, w rzadkich przypadkach, rabdomioliza z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności CK. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność CK jest zwiększona (>5 x GGN), leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

*Wpływ na czynność wątroby:* Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie

aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Poniższe działania niepożądane były obserwowane podczas stosowania niektórych statyn:
- Zaburzenia seksualne
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc, szczególnie podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4)

Częstość występowania rabdomiolizy, ciężkich działań niepożądanych dotyczących nerek i wątroby (głównie zwiększenie aktywności aminotransferaz) jest większa po dawce 40 mg.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## 4.9 Przedawkowanie

Objawy

**Rozuwastatyna**
Do chwili obecnej doświadczenie z przedawkowaniem rozuwastatyny jest ograniczone. W przypadku przedawkowania nie ma swoistego leczenia. Pacjenta należy leczyć objawowo i, jeśli jest to konieczne, zastosować leczenie wspomagające. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CK. Hemodializa najprawdopodobniej nie przyniesie korzyści.

**Kwas acetylosalicylowy**
Przedawkowanie jest mało prawdopodobne ze względu na małą zawartość ASA w produkcie leczniczym Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm. Jednak zatrucie (przypadkowe przedawkowanie) u bardzo małych dzieci lub przekroczenie dawki leczniczej u pacjentów w podeszłym wieku może dawać następujące objawy: Poniższe objawy są związane z umiarkowanym zatruciem: zawroty głowy, ból głowy, szum uszny, stan splątania i objawy ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty i ból żołądka).
Przy ciężkim zatruciu występują poważne zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. Początkowa hiperwentylacja prowadzi do zasadowicy oddechowej. Następnie w wyniku działania hamującego na ośrodek oddechowy występuje kwasica oddechowa. Ponadto wskutek obecności salicylanu występuje kwasica metaboliczna. Biorąc pod uwagę, że dzieci, niemowlęta i małe dzieci są często badane przez lekarza dopiero w późnym stadium zatrucia, osiągają już zazwyczaj etap kwasicy.
Mogą również wystąpić następujące objawy: hipertermia i pocenie, prowadzące do odwodnienia, niepokój ruchowy, drgawki, omamy i hipoglikemia. Depresja ośrodkowego układu nerwowego może prowadzić do śpiączki, zapaści krążeniowej i zatrzymania oddychania. Dawka śmiertelna ASA wynosi 25-30 gramów. Stężenie salicylanów w osoczu powyżej 300 mg/l (1,67 mmol/l) wskazuje na zatrucie.

Postępowanie
W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie produktem Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm i zastosować leczenie wspomagające i objawowe.
W przypadku przyjęcia dawki toksycznej konieczna jest hospitalizacja. Przy umiarkowanym zatruciu można podjąć próbę wywołania wymiotów; w razie niepowodzenia wskazane jest płukanie żołądka. Następnie podaje się węgiel aktywowany (adsorbent) i siarczan sodu (środek przeczyszczający). Wskazane jest zwiększenie zasadowości moczu (250 mmol NaHCO3 przez 3 godziny) przy jednoczesnej kontroli pH moczu. Preferowanym sposobem leczenia ciężkiego zatrucia jest hemodializa.
Należy monitorować czynność wątroby i aktywność CK.

# 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory reduktazy HMG-CoA w połączeniach z innymi lekami, kod ATC: C10BX05.

Rozuwastatyna
Rozuwastatyna jest selektywnym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemian 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL oraz hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, prowadząc do zmniejszenia całkowitej ilości cząstek VLDL i LDL.

Rozuwastatyna zmniejsza podwyższone stężenie cholesterolu LDL, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie cholesterolu HDL. Zmniejsza również stężenie ApoB, cholesterolu frakcji nieHDL (nieHDL-C), cholesterolu VLDL (VLDL-C), triglicerydów VLDL (VLDL-TG) i zwiększa stężenie ApoA-I. Rozuwastatyna zmniejsza również wartość wskaźników LDL-C/HDL-C, całkowite-C/HDL-C, nieHDLC/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.
Efekt terapeutyczny uzyskuje się w ciągu tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% maksymalnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Maksymalną odpowiedź uzyskuje się zazwyczaj po 4 tygodniach i utrzymuje się ona po tym czasie.

Kwas acetylosalicylowy
Kwas acetylosalicylowy nieodwracalnie hamuje agregację płytek krwi. To działanie na płytki krwi wynika z acetylacji cyklooksygenazy. Hamuje to w sposób nieodwracalny syntezę tromboksanu $A_2$ (prostaglandyny, która stymuluje agregację płytek i powoduje skurcz naczyń) w płytkach krwi. Działanie to ma charakter trwały i zazwyczaj utrzymuje się przez cały 8-dniowy czas życia płytki krwi.
Paradoksalnie kwas acetylosalicylowy hamuje także syntezę prostacykliny (prostaglandyny hamującej agregację płytek krwi, ale działającej rozszerzająco na naczynia) w komórkach śródbłonka naczyń krwionośnych. Działanie to ma charakter przejściowy.
Gdy tylko kwas acetylosalicylowy zostanie usunięty z krwi, jądrzaste komórki śródbłonka ponownie syntetyzują prostacyklinę.
W efekcie pojedyncza, niska dawka dobowa kwasu acetylosalicylowego (<100 mg/dobę) powoduje zahamowanie tromboksanu $A_2$ w płytkach krwi bez istotnego wpływu na syntezę prostacykliny.

*Dzieci i młodzież*
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w

dopuszczonym wskazaniu (patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

*Rozuwastatyna*
Maksymalne stężenie rozuwastatyny w osoczu występuje po około 5 godzinach od podania doustnego. Całkowita biodostępność wynosi około 20%. Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, która jest głównym miejscem syntezy cholesterolu i usuwania cholesterolu frakcji LDL. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Około 90% rozuwastatyny wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami.

Polimorfizmy genetyczne: Dystrybucja inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, obejmuje białka transportujące OATP1B1 i BCRP. U pacjentów z polimorfizmami genetycznymi SLCO1B1 (OATP1B1) i (lub) ABCG2 (BCRP) istnieje ryzyko zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę. Indywidualne polimorfizmy SLCO1B1 c.521CC i ABCG2 c.421AA są związane z większą ekspozycją (AUC) na rozuwastatynę niż w przypadku genotypów CC SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. To specyficzne genotypowanie nie zostało określone w praktyce klinicznej, lecz w przypadku pacjentów, u których stwierdzono tego typu polimorfizmy, zaleca się stosowanie mniejszej dawki dobowej rozuwastatyny.

*Kwas acetylosalicylowy*
Po podaniu doustnym ASA jest szybko wchłaniany w części proksymalnej jelita cienkiego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 0,5-2 godzinach. Jednak w procesie wchłaniania znaczna część dawki ulega hydrolizie w ścianie żołądka.
Po podaniu doustnym ASA jest na ogół szybko i całkowicie wchłaniany. Pokarm zmniejsza szybkość, ale nie stopień wchłaniania kwasu acetylosalicylowego.
Objętość dystrybucji ASA wynosi około 0,20 l/kg masy ciała. Pierwszy produkt konwersji powstający z ASA, kwas salicylowy o działaniu przeciwzapalnym, wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami, do poziomu 90%.
Kwas salicylowy ulega powolnej dyfuzji do mazi stawowej i płynu stawowego. Przenika przez łożysko i przechodzi do mleka matki.

Metabolizm, eliminacja

*Rozuwastatyna*
Rozuwastatyna jest metabolizowana w ograniczonym stopniu (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wskazują, że rozuwastatyna jest słabym substratem dla metabolizmu przy udziale cytochromu P450. CYP2C9 była głównym izoenzymem uczestniczącym w metabolizmie, a w mniejszym stopniu brały w nim udział izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi zidentyfikowanymi metabolitami są metabolity N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-demetylowy jest około 50% mniej aktywny niż rozuwastatyna, a metabolit w postaci laktonu uważa się za nieaktywny klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności krążącej reduktazy HGM-CoA. Około 90% dawki rozuwastatyny jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem (zarówno wchłonięta, jak i niewchłonięta substancja czynna), a pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin i nie zwiększa się po zastosowaniu większych dawek. Średnia geometryczna klirensu osoczowego wynosi około 50 l/godzinę (współczynnik odchylenia 21,7%). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwyt wątrobowy rozuwastatyny odbywa się przez transporter błonowy OATP-C. Jest to ważny związek w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

*Kwas acetylosalicylowy*
ASA jest przekształcany głównie w kwas salicylowy w procesie hydrolizy. Okres półtrwania ASA

jest krótki, ok. 15-20 minut.
Kwas salicylowy jest następnie przekształcany w glicynę i koniugaty kwasu glukuronowego, a także w śladowe ilości kwasu gentyzynowego. W przypadku większych dawek leczniczych potencjał metaboliczny kwasu salicylowego zostaje przekroczony i farmakokinetyka staje się nieliniowa. Powoduje to wydłużenie pozornego okresu półtrwania w fazie eliminacji kwasu salicylowego z kilku godzin do około 24 godzin.
Wydalanie odbywa się głównie przez nerki.
Wchłanianie zwrotne kwasu salicylowego w kanalikach nerkowych zależy od pH. W razie alkalizacji moczu odsetek niezmienionego kwasu salicylowego w wydalanym moczu może zwiększyć się z ok. 10% do ok. 80%.

Liniowość lub nieliniowość
Ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu w ciągu doby.

Szczególne populacje pacjentów:

*Wiek i płeć*
Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku i płci na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny u dorosłych. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną była podobna do farmakokinetyki u dorosłych ochotników.

*Rasa*
Badania farmakokinetyki wykazują około 2-krotne zwiększenie mediany AUC i $C_{max}$ rozuwastatyny u pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) w porównaniu z rasą kaukaską. U ras azjatyckich i hinduskich stwierdza się około 1,3-krotne zwiększenie mediany wartości AUC i $C_{max}$. Badania farmakokinetyczne w populacji kaukaskiej i czarnej nie wykazały istotnych klinicznie różnic.

*Zaburzenia czynności nerek*
W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek różnego stopnia łagodna lub umiarkowana choroba nerek nie miała wpływu na stężenie rozuwastatyny lub metabolitu N-demetylowego w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (CK <30 ml/min) nastąpiło 3-krotne zwiększenie stężenia metabolitu N-demetylowego w osoczu i 9-krotne zwiększenie stężenia metabolitu N-demetylowego w porównaniu do zdrowych ochotników. Stężenie rozuwastatyny w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów poddawanych hemodializie było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

*Zaburzenia czynności wątroby*
W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę u pacjentów z wynikiem 7 lub niższym w skali Childa-Pugha. Jednak u dwóch pacjentów z punktacją 8 i 9 w skali Childa-Pugha stwierdzono zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej co najmniej 2-krotnie w porównaniu z pacjentami z niższą punktacją w skali Childa-Pugha. Brak doświadczenia u pacjentów z wynikiem powyżej 9 w skali Childa-Pugha.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rozuwastatyna
Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie oceniano specyficznych badań wpływu na hERG. Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale które odnotowano u zwierząt przy poziomach ekspozycji zbliżonych do klinicznych poziomów ekspozycji, były następujące: W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano histopatologiczne zmiany w wątrobie prawdopodobnie spowodowane działaniem farmakologicznym rozuwastatyny u myszy, szczurów i w mniejszym

stopniu z działaniem na pęcherzyk żółciowy u psów, ale nie u małp. Ponadto po zastosowaniu większych dawek obserwowano toksyczny wpływ na jądra u małp i psów. Toksyczny wpływ na rozrodczość był widoczny u szczurów, powodując zmniejszenie liczby miotów, masy miotu i przeżywalności potomstwa obserwowane w przypadku dawek toksycznych dla matki, przy ekspozycji ustrojowej kilkakrotnie przekraczającej poziom ekspozycji terapeutycznej.

Kwas acetylosalicylowy
Przedkliniczny profil bezpieczeństwa kwasu acetylosalicylowego jest dobrze udokumentowany. W badaniach na zwierzętach salicylany nie powodowały uszkodzenia innych narządów niż nerki. Kwas acetylosalicylowy został poddany szczegółowej ocenie pod kątem możliwego działania mutagennego i rakotwórczego; nie stwierdzono żadnych istotnych dowodów na mutagenne lub rakotwórcze działanie kwasu acetylosalicylowego.
Zgłaszano, że salicylany mają działanie teratogenne na kilka gatunków zwierząt (takie jak wady serca i kośćca, wytrzewienie). Opisywano zaburzenia implantacji, działania embriotoksyczne i fetotoksyczne oraz zaburzenia zdolności uczenia się u potomstwa poddanego ekspozycji w trakcie ciąży.

## 6 DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Tabletka powlekana zawierająca rozuwastatynę*:

Rdzeń tabletki
Laktoza jednowodna (typ 100)
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu tlenek, ciężki
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka
Alkohol poliwinylowy częściowo uwodorniony
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Lecytyna (sojowa)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Guma ksantan
Żelaza tlenek czarny (E 172)

*Tabletka zawierająca kwas acetylosalicylowy:*
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy (typ 50)

*Osłonka kapsułki*:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

*Czarny tusz*:

Szelak
Glikol propylenowy
Alkohol odwodniony
Alkohol butylowy
Alkohol izopropylowy
Amonu wodorotlenek, roztwór
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Potasu wodorotlenek
Woda oczyszczona

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium: 28, 30, 56, 90 kapsułek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Niewykorzystany produkt leczniczy lub odpady należy usuwać zgodnie z lokalnie obowiązującymi wymaganiami.

## 7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**RAFARM S.A.,**
12 Korinthou str.,
15451 N. Psihiko, Ateny
Grecja

## 8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm, 5 mg + 100 mg - Pozwolenie nr:
Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm, 10 mg + 100 mg - Pozwolenie nr:
Rosuvastatin + Acetylsalicylic acid Rafarm, 20 mg + 100 mg - Pozwolenie nr:

## 9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## 10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO